

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/52, 47/24, 47/30, 47/38, 9/08	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO98/43643</b>
		(43) 国際公開日 1998年10月8日(08.10.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01340		花染 功(HANAZOME, Isao)[JP/JP]
(22) 国際出願日 1998年3月26日(26.03.98)		〒931-8443 富山県富山市下飯野148 Toyama, (JP)
(30) 優先権データ 特願平9/96377 1997年4月1日(01.04.97)	JP	岡本智之(OKAMOTO, Tomoyuki)[JP/JP] 〒939-8073 富山県富山市大町5-7 Toyama, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東亜薬品株式会社(TOA MEDICINE CO., LTD.)[JP/JP] 〒939-3548 富山県富山市三郷26番地 Toyama, (JP)		(74) 代理人 弁理士 草間 攻(KUSAMA, Osamu) 〒102-0072 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル7階 Tokyo, (JP)
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 楠本光利(KUSUMOTO, Mitsutoshi)[JP/JP] 〒939-8075 富山県富山市今泉30-1 メゾン今泉801 Toyama, (JP)		(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
笠間俊男(KASAMA, Toshio)[JP/JP] 〒171-0031 東京都豊島区目白4丁目35番11号 Tokyo, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書
能登 満(NOTO, Mitsuru)[JP/JP] 〒938-0066 富山県黒部市生地223-1 Toyama, (JP)		
小黒 幸(OGURO, Susumu)[JP/JP] 〒930-0241 富山県中新川郡立山町道源寺885 Toyama, (JP)		
野上祐喜(NOGAMI, Yuuki)[JP/JP] 〒939-8253 富山県富山市新保628 Toyama, (JP)		

(54) Title: AQUEOUS ACYCLOVIR SOLUTION PREPARATIONS

(54) 発明の名称 アシクロビル水溶液製剤

(57) Abstract

Aqueous solution preparations of acyclovir, which is an antiviral agent hardly soluble in aqueous solutions having a pH value around neutrality and thus being applicable as drugs, wherein the solubility of acyclovir is sustained in the state of a stable aqueous solution. These preparations are obtained by solubilizing acyclovir by using boric acid and at least one solubilizing agent selected from among polyvinyl alcohol, hydroxyethylcellulose, methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose and regulating the pH value of the resultant aqueous solution within a range of 3 to 9. These preparations are usable as eye drops and nasal drops.

## (57)要約

抗ウィルス薬であり、医薬品として適用し得る中性付近のpHを有する水溶液中に溶解させることが困難なアシクロビルについて、安定な水溶液の状態でその溶解性を確保した水溶液製剤を提供するものであり、アシクロビルを、ホウ酸、およびポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される少なくとも1種の溶解補助剤により可溶化させて、その水溶液のpHが3ないし9の範囲内にしたアシクロビル水溶液製剤。

かかる水溶液製剤は、点眼剤、点鼻剤として使用される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア	FI フィンランド	LR リベリア	SK スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AT オーストリア	GA ガボン	LT リトアニア	SN セネガル
AU オーストラリア	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SZ スウェーデン
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LV ラトヴィア	TD チャード
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	MC モナコ	TG トーゴー
BB バルバドス	GH ガーナ	MD モルドバ	TJ タジキスタン
BE ベルギー	GM ガンビア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BF ブルガリア	GN ギニア	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BJ ベナン	GR ギリシャ	ML マリ	UA ウクライナ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN モンゴル	UG ウガンダ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	US 米国
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CG コンゴー	IL イスラエル	NE ニジェール	YU ユーゴースラビア
CH スイス	IS アイスランド	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CI コートジボアール	IT イタリア	NO ノールウェー	
CM カムルーン	JP 日本	NZ ニュージーランド	
CN 中国	KE ケニア	PL ポーランド	
CU キューバ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CY キプロス	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
CZ チェコ	KR 韓国	RU ロシア	
DE ドイツ	KZ カザフスタン	SD スーダン	
DK デンマーク	LC セントルシア	SE スウェーデン	
EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール	
ES スペイン	LK 斯リ・ランカ	SI スロヴェニア	

## 明細書

## アシクロビル水溶液製剤

## 5 技術分野

本発明は、抗ウィルス薬であるアシクロビル水溶液製剤に係り、詳細には水に対する難溶性のアシクロビル、特に中性付近の pH で難溶であり、したがって医薬品として適用でき得る中性付近の pH を有する水溶液中に溶解させることが困難なアシクロビルを、安定な水溶液の状態で  
10 その溶解性を確保した水溶液製剤に関する。

## 背景技術

アシクロビル（一般名：JAN、INN）[化学名：9-[（2-ヒドロキシエトキシ）メチル]グアニン]は、プリン骨格を有する抗ウィルス作用薬であり、単純ヘルペスウィルスおよび水痘・帯状疱疹ウィルスに起因する感染症、すなわち、免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍・自己免疫疾患等）に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹、脳炎・髄膜炎等に対する治療剤として広く臨床的に使用されている化合物である。

しかしながら、アシクロビルは水に対する溶解性が極めて低く、特に  
20 中性付近の pH で難溶性であり、たとえ溶解されたとしても短時間のうちに結晶が析出してしまい、長時間の保存が可能である水溶液製剤の開発は困難なものであるとされている。そのために、現在臨床的に使用されているアシクロビル製剤の形態としては、錠剤、顆粒剤、眼軟膏剤あるいは凍結乾燥注射剤（用時溶解型の注射剤）として供給されており、  
25 水溶液製剤は登場していないのが現状である。

ところで、単純ヘルペスウィルスに起因する角膜炎治療のためにアシ

クロビルの眼軟膏剤が用いられているが、眼軟膏剤は患者自身での投与が比較的困難であること、また使用感があまり良好でないという問題点がある。したがって、患者自身が容易に投与でき、かつ使用感の良好なアシクロビルの点眼剤となり得る水溶液製剤の開発が期待されている。

5 また最近では、水に対する溶解性の低い薬物を、経鼻吸収させる投与方法も提案されている。これは鼻腔の鼻粘膜固有層の静脈叢を通して薬物を吸収させる製剤技術であり、かかる観点から良好な点鼻剤となり得るアシクロビル含有の水溶液製剤の開発が期待されているところでもある。

10

そのため、アシクロビルの水溶液製剤について、これまでにいくつかの検討が行われてきており、例えば特開平7-247216号公報には、アシクロビルの塩基性水溶液（pHが10から13の水溶液）に安定化剤として芳香族カルボン酸、脂肪族カルボン酸、オキシカルボン酸、キレート剤およびそれらのアルカリ金属塩等を配合した注射剤、あるいはアシクロビルの塩基性水溶液に抗酸化剤として亜硫酸塩等を含有させた注射剤が提案されている。

15

しかしながら、これらのアシクロビルの注射剤を応用して水溶液製剤の点眼剤や点鼻剤等とすることは、そのpHが余りにも高すぎて不適なものである。しかも点眼剤あるいは点鼻剤としての適用のためにはその水溶液製剤のpHを9以下のものとしなければならないが、pHを9以下にするとアシクロビルの結晶が水溶液から大量に析出するため、現実的なアシクロビルの水溶液製剤としての点眼剤あるいは点鼻剤等には応用ができないという難点を有している。

20

25 また特開平8-268892号公報には、アシクロビルに溶解補助剤を配合した水溶液製剤が提案されている。この水溶液製剤においてはア

シクロビルに対する溶解補助剤として、ポリビニルピロリドンを用いるものであり、ある程度の溶解性が確保されたものである。しかしながら、ポリビニルピロリドンを5%用いたアシクロビルの0.1%水溶液は、冷蔵庫保存条件下では10日間でアシクロビルの結晶が析出しており、長期保存が可能となる水溶液製剤としてはいまだ欠点を有しているものである。

したがって本発明は、上記の問題点を解決したアシクロビル水溶液製剤を提供することを目的とする。すなわち、点眼剤や点鼻剤等に適した溶液のpHを、3ないし9の範囲内に設定し、そこにアシクロビルを溶解させた水溶液製剤にあって、なんらアシクロビルの結晶析出が認められない、長期保存が可能となる水溶液製剤を提供することを目的とする。

さらに本発明は、特に単純ヘルペスウィルスに起因する角膜炎治療のために適用する点眼剤において、これまで患者自身で投与ができにくく、かつ使用感が余り良好でなかった従来の眼軟膏剤に代わる点眼剤としての水溶液製剤を提供することを目的とする。

また本発明は、経鼻投与が可能な経鼻剤としての水溶液製剤を提供することを目的とする。

20

### 発明の開示

かかる目的を達成するために、本発明の第一の態様は、アシクロビルを、ホウ酸およびポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される少なくとも1種の溶解補助剤により可溶化させたことを特徴とするアシクロビル水溶液製剤を提供する。

この場合、本発明は特に水溶液中のアシクロビルの濃度が、0.01～0.5%、好ましくは0.05～0.3%、より好ましくは0.05～0.2%程度である水溶液製剤を提供する。

また本発明は、添加するホウ酸の濃度が0.1～3%、好ましくは0.3～2%、より好ましくは0.5～1.8%であるアシクロビル水溶液製剤を提供する。

さらにまた本発明は、その水溶液のpHが3ないし9、好ましくは5～8の範囲内にあるアシクロビル水溶液製剤を提供する。

したがって本発明は、上記の具体的な態様において、アシクロビルを、0.1～3%、好ましくは0.3～2%、より好ましくは0.5～1.8%の濃度となるホウ酸、およびポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される少なくとも1種の溶解補助剤により可溶化させ、そのpHが3ないし9、好ましくは5～8の範囲内にあるアシクロビルの0.01～0.5%、好ましくは0.05～0.3%、より好ましくは0.05～0.2%水溶液製剤を提供するものである。

また本発明は別の一態様として、点眼剤として使用される上記配合からなるアシクロビル水溶液製剤を提供し、さらにまた、点鼻剤として使用される上記配合からなるアシクロビル水溶液製剤をも提供する。

20

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明が提供するアシクロビル水溶液製剤は、特に長期保存条件下においてもアシクロビルの結晶が析出しない安定な水溶液である点に特徴があり、この点はアシクロビルに対してホウ酸とポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される少なくとも1種の溶解補助剤

を使用することによって達成される。

ところで、本発明で使用するポリビニルアルコール、ヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは一般的には可溶化剤として使用されているものではあるが、これらの可溶化剤を使用してアシクロビルの溶解性を図ったとしても満足する水溶液製剤を得ることができない。しかしながら驚くべきことに、ホウ酸と組み合わされてアシクロビルの水溶液に使用された場合には、得られたアシクロビルの水溶液の長期保存安定性は極めて良好なものであった。このような点は、いまだなんら検討されていなかったものであり、  
10 本発明者らの鋭意検討の結果得られた、全く予想外の新しい技術である。

本発明により提供される水溶液製剤におけるアシクロビルの濃度は、その水溶液製剤が点眼剤あるいは点鼻剤として使用されること、ならびにアシクロビルの効果発現の有効濃度等の適用治療目的からみて、0.  
15 0.1～0.5%程度であり、好ましくは0.05～0.3%、特に好ましくは0.05～0.2%程度である。

また、アシクロビルの溶解のために使用されるホウ酸の濃度は、0.1～3%程度であり、好ましくは0.3～2%、特に好ましくは0.5  
20 ～1.8%程度であればよい。

一方、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用量としては、水溶液におけるアシクロビルならびにホウ酸の濃度により一概に限定し得ないが、安定な水溶液としての溶解性を確保するために十分な量  
25 で使用されれば良い。なお、ポリビニルアルコールについては完全ケン化物と部分ケン化物があるが、好ましくは部分ケン化物を用いるのが良

い。

本発明の水溶液製剤は、特にホウ酸を用いたことによりその水溶液の pH が、例えば点眼薬として最適な 3 ないし 9 の範囲内に調整されているものであり、かかる pH の範囲内にあっても、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースを併用することによりなんらアシクロビルの結晶析出が認められないものである。

本発明の水溶液製剤にあっては、更に必要に応じて等張化剤、防腐剤、粘稠化剤、pH 調整剤その他の賦形剤等水溶液製剤の技術分野で汎用されている各種の成分を加えてもよい。

そのような等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、クエン酸ナトリウム、グリセリン、d-ソルビトール、d-マンニトール、キシリトール、プロピレン glycole 等をあげることができ、なかでも特に好ましいのはグリセリンを加えるのが良い。なお、かかる等張化剤は本発明の水溶液製剤の浸透圧比が 0.5 ~ 3.0 の範囲内になるよう配合するのが好ましく、特に好ましくは 0.8 ~ 1.5 とするのがよい。

また防腐剤としては、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン等のパラベン類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の第四級アンモニウム塩類、フェネチルアルコール、クロロブタノール等が使用でき、好ましくはパラベン類を加えるのがよい。

さらに粘稠化剤としては、ポリビニルピロリドン、アルギン酸やコンドロイチン硫酸ナトリウム、ポリエチレン glycole 等が使用できる。

本発明の水溶液製剤にあっては、かかる粘稠化剤としてのポリビニルピロリドンを、ホウ酸、ならびにポリビニルアルコール、ヒドロキシエ

チルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択されるの溶解補助剤の1種以上と共に使用するのが取り分け好ましいことが判明した。

本発明においてのpH調整剤としては、ホウ砂、リン酸や炭酸ならびにそのアルカリ金属塩等、塩酸、硫酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が使用でき、好ましくはホウ砂を加えるのがよい。なお本発明の水溶液製剤にあっては、そのpHが3～9の範囲内とされるのがよく、好ましくはpHが5～8の範囲内にあるのがよい。

また、その他の賦形剤としては、亜硫酸塩化合物、エデト酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、イプシロンアミノカプロン酸、クレアチニン、ブドウ糖、モノエタノールアミン、ベンジルアルコール、各種のノニオン系あるいは両性界面活性剤等が使用できる。

なお、これらの等張化剤、防腐剤、粘稠化剤、pH調整剤その他の賦形剤等は、本発明が提供する水溶液製剤において、溶解されているアシクロビルが長期保存条件下で結晶析出をきたさない範囲内で、かつその水溶液製剤の使用目的に応じ適宜選択され使用される。

したがって、本発明のより具体的な水溶液製剤における好ましい態様としては、アシクロビルを、0.1～3%、好ましくは0.3～2%、より好ましくは0.5～1.8%の濃度となるホウ酸、およびポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される少なくとも1種の溶解補助剤により可溶化させ、そのpHが3ないし9、好ましくは5～8の範囲内にあり、アシクロビルの濃度が0.01～0.5%、好ましくは0.05～0.3%、より好ましくは0.05～0.2%の水溶液製剤であり、また、さらにそこにポリビニルピロリドンを添

加したアシクロビル水溶液製剤でもある。

5 このようにして調整された本発明のアシクロビルの水溶液製剤は、アシクロビルが安定な状態で溶解されていると共に、長期保存条件下であっても水溶液中に浮遊物やアシクロビルの結晶が析出してくるものではなく、さらにその水溶液の pH が 3 ないし 9 の範囲内にあることより、良好な点眼薬、あるいは点鼻薬としての製剤化が図れるものである。

10 したがって、本発明の別の態様における好ましい具体例としては、上記に記載した具体的アシクロビル水溶液製剤の点眼剤としての使用ならびに経鼻投与が可能な経鼻剤として使用でもある。

#### 実施例

15 以下に本発明を、実施例ならびに保存安定性試験を説明することにより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

##### 実施例 1 :

20 ホウ酸 1, 400 mg、ホウ砂 800 mg およびポリビニルアルコール 350 mg を滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次いで、この溶液にパラオキシ安息香酸メチル 13 mg、パラオキシ安息香酸プロピル 17 mg、アシクロビル 100 mg およびグリセリン 200 mg を添加し、滅菌精製水にて全量を 100 ml にメスアップ後、濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、その pH は 7.8 であった。

##### 実施例 2 :

25 ホウ酸 1, 000 mg、ホウ砂 280 mg およびポリビニルアルコール 700 mg を滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次い

で、この溶液にパラオキシ安息香酸メチル10m g、パラオキシ安息香酸プロピル20m g、アシクロビル100m gおよびグリセリン1,000m gを添加し、滅菌精製水にて全量を100m lにメスアップ後、  
5 濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、そのpHは7.3であった。

実施例3：

ホウ酸1,400m g、ホウ砂800m gおよびポリビニルアルコール350m gを滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次いで、この溶液にパラオキシ安息香酸メチル13m g、パラオキシ安息香酸プロピル17m g、アシクロビル100m gおよびグリセリン200  
10 m gを添加し、更にヒドロキシエチルセルロース100m gを添加した。滅菌精製水にて全量を100m lにメスアップ後、濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、そのpHは7.8であった。

15 実施例4：

ホウ酸1,400m g、ホウ砂800m gおよびポリビニルアルコール350m gを滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次いで、この溶液にパラオキシ安息香酸メチル13m g、パラオキシ安息香酸プロピル17m g、アシクロビル100m gおよびグリセリン200  
20 m gを添加し、更にヒドロキシプロピルメチルセルロース100m gを添加した。滅菌精製水にて全量を100m lにメスアップ後、濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、そのpHは7.8であった。

実施例5：

25 ホウ酸1,400m g、ホウ砂800m gおよびポリビニルアルコール350m gを滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次い

で、この溶液にパラオキシ安息香酸メチル13m g、パラオキシ安息香酸プロピル17m g、アシクロビル100m gおよびグリセリン200m gを添加し、更にポリビニルピロリドン2,000m gを添加した。滅菌精製水にて全量を100m lにメスアップ後、濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、そのpHは  
5 7.8であった。

実施例6：

ホウ酸1,600m g、ホウ砂600m gおよびポリビニルアルコール350m gを滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次いで、この溶液にパラオキシ安息香酸メチル13m g、パラオキシ安息香酸プロピル17m g、アシクロビル100m gおよびグリセリン200m gを添加し、滅菌精製水にて全量を100m lにメスアップ後、濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、そのpHは7.5であった。  
10

実施例7：

ホウ酸1,500m g、ホウ砂750m gおよびポリビニルアルコール350m gを滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次いで、この溶液にパラオキシ安息香酸メチル13m g、パラオキシ安息香酸プロピル17m g、アシクロビル100m gおよびグリセリン200m gを添加し、滅菌精製水にて全量を100m lにメスアップ後、濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、そのpHは7.7であった。  
20

実施例8：

ホウ酸1,500m g、ホウ砂750m g、ポリビニルアルコール350m gおよびヒドロキシエチルセルロース250m gを滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次いで、この溶液にパラオキシ安息

香酸メチル 13 m g、パラオキシ安息香酸プロピル 17 m g、アシクロビル 150 m g、グリセリン 1,000 m g、d-マンニトール 500 m g およびポリビニルピロピドン 2,000 m g を添加し、滅菌精製水にて全量を 100 m l にメスアップ後、濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、その pH は 7.1 であった。

実施例 9 :

ホウ酸 1,500 m g、ホウ砂 750 m g、ポリビニルアルコール 350 m g およびメチルセルロース 250 m g を滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次いで、この溶液にパラオキシ安息香酸メチル 13 m g、パラオキシ安息香酸プロピル 17 m g、アシクロビル 150 m g、グリセリン 1,000 m g、d-マンニトール 500 m g およびポリビニルピロリドン 2,000 m g を添加し、滅菌精製水にて全量を 100 m l にメスアップ後、濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、その pH は 7.1 であった。

実施例 10 :

ホウ酸 1,500 m g、ホウ砂 750 m g、ヒドロキシエチルセルロース 300 m g およびヒドロキシプロピルメチルセルロース 300 m g を滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次いで、この溶液にパラオキシ安息香酸メチル 13 m g、パラオキシ安息香酸プロピル 17 m g、アシクロビル 150 m g、グリセリン 1,000 m g、d-マンニトール 500 m g およびポリビニルピロリドン 2,000 m g を添加し、滅菌精製水にて全量を 100 m l にメスアップ後、濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、その pH は 7.5 であった。

実施例 11 :

ホウ酸1, 500mg、ホウ砂750mgおよびヒドロキシエチルセルロース300mgを滅菌精製水に加えて加熱・攪拌して溶解させた。次いで、この溶液にパラオキシ安息香酸メチル13mg、パラオキシ安息香酸プロピル17mg、アシクロビル200mg、グリセリン500mg、ベンジルアルコール500mgおよびポリビニルピロリドン2,000mgを添加し、滅菌精製水にて全量を100mlにメスアップ後、濾過滅菌してアシクロビル水溶液製剤を得た。この溶液は透明な水溶液であり、そのpHは7.6であった。

#### 10 比較例：

比較例として、本発明のホウ酸およびポリビニルアルコールを用いない以下の処方の水溶液製剤を得た。

	アシクロビル	0.100%
	ポリビニルピロリドン	6.000%
15	ホウ酸	0.900%
	ホウ砂	0.200%
	パラオキシ安息香酸メチル	0.013%
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.013%
	グリセリン	0.100%
20	精製水	<u>適量</u>
	全量として	100ml

#### 保存安定性試験1：冷所保存での変化：

本発明の水溶液製剤である実施例1で得られたアシクロビル水溶液製剤ならびに比較例で得た水溶液製剤の両者を用いて、冷蔵庫保存条件下における保存安定性を検討した。

各試験薬液をポリエチレン容器に入れ、冷蔵庫内に保存し、経時的に薬液の変化を観察した。

その結果、比較例の薬液は冷蔵庫保存条件下において7日間で薬液の白濁が生じ、アシクロビルの結晶の析出が見られたが、本発明の実施例  
5 1の薬液は冷蔵庫保存条件下の12カ月でも透明な水溶液の状態を保っており、なんら薬液の外観変化が認められず、アシクロビルの結晶析出は生じないものであった。

保存安定性試験2：苛酷および加速条件下での変化：

10 本発明の水溶液製剤について、苛酷条件下での薬液中のアシクロビルの含有率の変化を検討した。

方法：

本発明の水溶液製剤である実施例1で得られたアシクロビル水溶液製剤の薬液をポリエチレン容器に入れ、60°Cの温度条件下に放置し、その2週間後ならび4週間後における薬液中のアシクロビルの含有量の変化を、液体クロマトグラフィー（HPLC）により求めた。

合わせて、薬液を120万ルクスの曝露条件下に放置し、同様に薬液中のアシクロビルの含有量の変化を、HPLCにより求めた。

また、40°Cの温度、75%の湿度の加速条件下に放置し、その1カ月、3カ月および6カ月後における薬液中のアシクロビルの含有量の変化をHPLCにより求めた。

結果：

試験薬液の試験開始時におけるアシクロビルの含有量を100%とし、それぞれの試験条件下での薬液中のアシクロビルの含有量の変化を残存率で表示し、次表に示した。

表：苛酷および加速試験結果

保 存 条 件	実施例 1 の水溶液 アシクロビルの残存率
過酷試験	
試験開始時 (初期値)	100.0 %
60 °C / 2週間保存	101.0 %
60 °C / 4週間保存	101.5 %
曝光試験 (120万ルクス)	100.8 %
加速試験 (40 °C / 湿度 75 %)	
1か月保存	99.6 %
3か月保存	101.9 %
6か月保存	100.2 %

表中の結果からも明らかなように、本発明のアシクロビル水溶液製剤は、いずれの苛酷および加速試験条件下にあってもアシクロビルの含量低下は観察されず、その保存安定性は優れたものであることが理解される。さらにこの苛酷および加速試験条件下においては、試験薬液中にアシクロビルの結晶析出は全く認められなかった。

なお、その他の実施例の処方に基づくアシクロビル水溶液製剤の薬液も、同様の試験においてなんらアシクロビルの含有量の低下はみられなかった。

### 産業上の利用可能性

以上のように、本発明はアシクロビルを、ホウ酸およびポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される少なくとも1種以上の溶解補助剤により可溶化させた水溶液製剤とすることにより、水溶液からのアシクロビルの結晶析出が観察されない保存安定性の良好な点眼用ならびに点鼻用の水溶液製剤を提供できる利点を有する。

特にこの水溶液製剤を用いたアシクロビル点眼剤は、眼軟膏剤に比較して患者自身での点眼投与が可能となり、かつその使用感も良好なものであり、単純ヘルペスウィルスに起因する角膜炎治療のために多大の貢献を有するものである。

## 請求の範囲

1. アシクロビルを、ホウ酸、およびポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される少なくとも1種の溶解補助剤により可溶化させたことを特徴とするアシクロビル水溶液製剤。  
5
2. アシクロビルを、ホウ酸およびポリビニルアルコールにより可溶化させた請求の範囲第1項に記載のアシクロビル水溶液製剤。  
10
3. ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースの1種以上をさらに添加した請求の範囲第2項に記載のアシクロビル水溶液製剤。
- 15 4. アシクロビルを、ホウ酸、ヒドロキシエチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースにより可溶化させた請求の範囲第1項に記載のアシクロビル水溶液製剤。
- 20 5. 水溶液中のアシクロビルの濃度が、0.01～0.5%である請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載のアシクロビル水溶液製剤。  
6. ホウ酸の濃度が、0.1～3%である請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載のアシクロビル水溶液製剤。  
25

7. 更にポリビニルピロリドンを加えてなる請求の範囲第1項ないし第6項のいずれか1項に記載のアシクロビル水溶液製剤。
8. 水溶液のpHが3ないし9の範囲内にある請求の範囲第1項ないし5第7項のいずれか1項に記載のアシクロビル水溶液製剤。
9. 点眼剤としての請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか1項に記載のアシクロビル水溶液製剤。
10. 点鼻剤としての請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか1項に記載のアシクロビル水溶液製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP98/01340

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K/31/52, A61K47/24, A61K47/30, A61K47/38, A61K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K/31/52, A61K47/24, A61K47/30, A61K47/38, A61K9/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
(CA) STN

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-268892, A (Yugen Kaisha Kowa Shoji), October 15, 1996 (15. 10. 96), Claims ; page 2, right column, lines 29 to 39, 47 to 49 ; page 5, Preparation Examples 1, 2 (Family: none)	1-10
Y	JP, 7-324034, A (Toa Medicine Co., Ltd.), December 12, 1995 (12. 12. 95), Claims ; page 2, right column, lines 1 to 11 ; Examples (Family: none)	1-10
Y	JP, 3-128320, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), May 31, 1991 (31. 05. 91), Claims ; page 6, upper right column, lines 1 to 17, lower right column, lines 5 to 17 ; Examples (Family: none)	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search  
June 18, 1998 (18. 06. 98)

Date of mailing of the international search report  
June 30, 1998 (30. 06. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01340

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 61-5018, A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), January 10, 1986 (10. 01. 86), Claims ; page 1, lower right column, line 18 to page 2, lower right column, line 14; Examples 1, 2 (Family: none)	1-10
Y	JP, 49-81524, A (Sankyo Co., Ltd.), August 6, 1974 (06. 08. 74), Claims ; page 1, right column, line 13 to page 2, upper right column, line 11 ; Examples 1 to 3 (Family: none)	1-10
Y	JP, 5-186348 (Takeda Chemical Industries, Ltd., Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), July 27, 1993 (27. 07. 93), Claims & WO, 92/17174, A1 & EP, 531529, A & US, 5366985, A	1-10

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/01340

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.C1° A61K/31/52, A61K47/24, A61K47/30, A61K47/38, A61K9/08

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.C1° A61K/31/52, A61K47/24, A61K47/30, A61K47/38, A61K9/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

(CA) STN

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 8-268892, A (有限会社ユーワ商事), 15. 10月. 1996 (15. 10. 96), 特許請求の範囲, 第2頁右欄第29~39, 47~49行及び第5頁製剤例1, 2, (ファミリーなし)	1-10
Y	J P, 7-324034, A (東亜薬品株式会社), 12. 12月. 1995 (12. 12. 95), 特許請求の範囲, 第2頁右欄第1~11行及び実施例 (ファミリーなし)	1-10
Y	J P, 3-128320, A (藤沢薬品工業株式会社), 31. 5月. 1991 (31. 05. 91), 特許請求の範囲, 第6頁右上欄第1~17行, 右下欄第5~17行及び実施例	1-10

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたものの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

18. 06. 98

## 国際調査報告の発送日

30.06.98

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官（権限のある職員）

上條 のぶよ



4C 9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C(続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	(ファミリーなし)	
Y	J P, 61-5018, A (ゼリア新薬工業株式会社), 10.1月. 1986 (10.01.86), 特許請求の範囲, 第1頁右下欄第18行～第2頁右下欄第14行及び実施例1, 2 (ファミリーなし)	1-10
Y	J P, 49-81524, A (三共株式会社), 6.8月. 1974 (06.08.74), 特許請求の範囲, 第1頁右欄第13行～第2頁右上欄第11行及び実施例1-3, (ファミリーなし)	1-10
Y	J P, 5-186348 (武田薬品工業株式会社, 千寿製薬株式会 社), 27.7月. 1993 (27.07.93), 特許請求の範囲 & WO, 92/17174, A1 & E P, 531529, A & U S, 5366985, A	1-10

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**